

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61L 15/00	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/16477 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. April 1999 (08.04.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/06167 (22) Internationales Anmeldedatum: 29. September 1998 (29.09.98) (30) Prioritätsdaten: 197 43 373.1 30. September 1997 (30.09.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): UNIVERSITÄT HEIDELBERG [DE/DE]; Grabengasse 1, D-69117 Heidelberg (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GRUNZE, Michael [DE/DE]; Hauptstrasse 17, D-69151 Neckargemünd (DE). WELLE, Alexander [DE/DE]; Fr.-Ebert-Strasse 12, D-68525 Ladenburg (DE). (74) Anwalt: PERREY, Ralf; Müller-Boré & Partner, Grafinger Strasse 2, D-81671 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: ³² P-POLYPHOSPHAZENE (54) Bezeichnung: ³² P – POLYPHOSPHAZEN (57) Abstract <p>The invention relates to a radioactively marked antithrombogenic polymer and the use thereof as a component of therapeutic devices for preventing excessive cell proliferation or scarring. The invention also relates to devices which contain said radioactively marked antithrombogenic polymer such as emplastrum or artificial implants having a biocompatible covering.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die vorliegende Erfindung betrifft ein radioaktiv markiertes, antithrombogenes Polymer und dessen Verwendung als Bestandteil therapeutischer Vorrichtungen zur Verhinderung von übermäßiger Zellproliferation oder Narbenbildung sowie Vorrichtungen, welche das radioaktiv markierte, antithrombogene Polymer umfassen, wie beispielsweise Pflaster oder künstliche Implantate mit einem biokompatiblen Überzug.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

"³²P-Polyphosphazen"

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein radioaktiv markiertes, antithrombogenes Polymer und dessen Verwendung als Bestandteil therapeutischer Vorrichtungen zur Verhinderung von übermäßiger Zellproliferation oder Narbenbildung sowie Vorrichtungen, welche das radioaktiv markierte, antithrombogene Polymer
5 umfassen, wie beispielsweise Pflaster oder künstliche Implantate mit einem biokompatiblen Überzug.

Die größten Komplikationen, die durch künstliche Implantate auftreten, sind zum einen in der vermehrten Thrombozytenablagerung auf der körperfremden Oberfläche zu sehen, zum anderen in der verstärkten Zellproliferation (Narbenbildung)
10 am verletzten und heilenden Gewebe, mit dem das künstliche Implantat verbunden ist.

Die Thrombenbildung beim Kontakt von menschlichem Blut mit der körperfremden Oberfläche, beispielsweise künstliche Herzklappen, ist im Stand der Technik beschrieben (vgl. Informationsmaterial der Firma Metronic Hall, Bad
15 Homburg, Carmeda BioAktive Oberfläche (CBSA), Seite 1-21 und Buddy D. Ratner, "The blood compatibility catastrophe", Journal of Biomedical Materials Research, Vol. 27., 283-287 sowie Cary W., Akins, MD, "Mechanical Cardiac
20 Valvular Prostheses", The Society of Thoracic Surgeons, 161-171, 1991). Beispielsweise bestehen die auf dem Weltmarkt befindlichen künstlichen Herzklappen aus pyrolysiertem Kohlenstoff und zeigen eine erhöhte Neigung zur Ausbildung von Thromben (vgl. Cary W., Akins, s.o.). Bei blutkontaktierenden Implantaten, z.B. künstlichen Herzklappen, treten zur Zeit neben Thrombosen
25 auch schwerwiegende medizinische Probleme durch Embolien und Entzündungen (Endocarditis) auf.

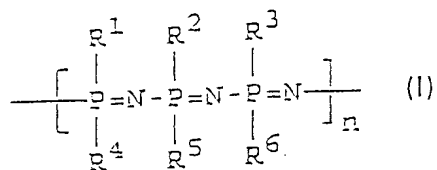
Bei Gefäßimplantaten, z.B. sogenannten Stents, treten neben den bereits bekannten Problemen der verstärkten Thrombenbildung Restenosen (d.h. die Wiederverengung des Blutgefäßes im durch eine Angioplastie aufgedehnten Bereich, häufig der Stentbereich) auf. Diese Komplikationen werden infolge der Aktivierung des Gerinnungs- und Immunsystems durch den implantierten Fremdkörper sowie eine Schädigung der Gefäßwand bei der Stentimplantation im Verlauf einer Angioplastie ausgelöst. Gegenwärtig erhalten daher Patienten mit künstlichen Herzklappen, wie auch während der postoperativen Behandlung nach einer Angioplastie, Gerinnungshemmer (Vitamin K Antagonisten), deren Dosierung jedoch problematisch ist. Die Verwendung von Stents ist gegenwärtig aufgrund von Thrombenbildung in engen ($d < 4\text{mm}$) und venösen Blutgefäßen unmöglich. Bei Implantation in Arterien tritt durch starke Gewebeproliferation (Intimahyperplastie) oft eine erneute Gefäßverengung im Stentbereich (Restenose) auf. Die Restenosehäufigkeit beträgt bei handelsüblichen Stents ca. 30-50% innerhalb von 6 Monaten nach erfolgter Angioplastie. Hehrlein et al. konnten zeigen, daß die Restenosehäufigkeit durch die Anwendung radioaktiver Strahlung erheblich verringert wird. In ihren Versuchen setzen Hehrlein et al. als radioaktive Quelle ^{32}P Ionen ein, die mittels Ionenimplantation in das metallische Stentmaterial (Ti/Ni Legierungen, Tantal, Chirurgischer Stahl) eingebracht wurden. Die so emittierte β -Strahlung besitzt im Gewebe nur geringe Reichweiten (einige mm), wird aber, im Gegensatz zu γ -Strahlung, vom Gewebe sehr gut absorbiert und ist deshalb sehr effektiv. Diese Eigenschaft der β -Strahlung ermöglicht es, die Gesamtstrahlenbelastung des Patienten sehr gering zu halten (applizierte Aktivität $< 10 \mu\text{Ci}$, erlaubte jährliche orale Aufnahme von ^{32}P : $600 \mu\text{Ci}$, bei Stents übertragene integrale Strahlendosis etwa 700 gray) und die Strahlung, somit auch den Therapiebereich, lokal zu begrenzen. Weiterhin sind die für den behandelnden Arzt sowie für den Transport, etc, erforderlichen Schutzmaßnahmen vergleichsweise gering. Jedoch ist die Methode der Ionenimplantation für Stents technisch aufwendig und kostenintensiv, außerdem löst diese Behandlung alleine das Problem der Thrombenbildung am Implantat nicht.

Die polymere Verbindung Poly[bis(trifluoroethoxy)phosphazen] zeigt als Volumenmaterial eine gute antithrombogene Wirkung (vgl. Tur, Untersuchungen zur

Thrombenresistenz von Poly[bis(trifluoroethoxy)phosphazen] und Hollemann Wiberg, "Stickstoffverbindungen des Phosphors" Lehrbuch der anorganischen Chemie, 666-669, 91.-100. Auflage, Walter de Gruyter Verlag, 1985, sowie Tur, Vinogradova, u.a. "Entwicklungstendenzen bei polymeranalogen Umsetzungen von Polyphosphazen", Acta Polymerica 39, 424-429, Nr. 8, 1988). Weiterhin wurden Polyphosphazene in der Patentschrift DE 196 13 048 als Beschichtung für die Beschichtung künstlicher Implantate eingesetzt, ohne daß die Möglichkeit, dieses Material durch entsprechende Veränderung therapeutisch wirksam zu gestalten, in Erwägung gezogen wurde. Auch kann diese Substanz alleine das Zellwachstum, welches zu Restenosen führt, nicht begrenzen oder verringern. Weiterhin weist diese polymere Verbindung als reines Volumenmaterial nicht die Härte und mechanische Belastbarkeit, die beispielsweise für künstliche Herzklappen oder Stents gefordert werden. In Kombination mit der therapeutischen Wirkung von radioaktiver Strahlung aber kann ihr Einsatz auch in anderen Implantaten oder therapeutischen Geräten bzw. Vorrichtungen, welche auf eine Verhinderung von übermäßiger Zellproliferation ausgerichtet sind, erfolgen.

Somit liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein Material für medizinische Vorrichtungen, beispielsweise Katheter, Pflaster, Implantate etc., sowie deren Beschichtung bereitzustellen, welches einerseits ausgezeichnete mechanische Eigenschaften und antithrombogene Eigenschaften aufweisen soll, um dadurch die Biokompatibilität derartiger Vorrichtungen zu verbessern, andererseits sollen auch die vorgenannten Folgeschäden nach erfolgter Behandlung bzw. Implantation verhindert oder verringert werden. Insbesondere soll unkontrolliertes Zellwachstum, welches beispielsweise nach Stentimplantation zu Restenosen führt, verhindert bzw. verringert werden.

Diese Aufgabe wird durch die Bereitstellung eines antithrombogenen Polymers mit der folgenden allgemeinen Formel (I) gelöst,



5

wobei n für 2 bis ∞ steht, R^1 bis R^6 gleich oder unterschiedlich sind und einen Alkoxy-, Alkylsulfonyl-, Dialkylamino- oder Aryloxyrest oder einen Heterocycloalkyl- oder Heteroarylrest mit Stickstoff als Heteroatom bedeuten und wobei mindestens ein Teil der Polymerkette des antithrombogenen Polymers einen

10

radioaktiv markierten Bestandteil enthält.

Vorzugsweise emittiert der im antithrombogenen Polymer enthaltene, radioaktiv markierte Bestandteil beim radioaktiven Zerfall β -Strahlung. Jedoch kann je nach verwendetem Isotop auch γ -Strahlung emittiert werden. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält das antithrombogene Polymer ein radioaktives Phosphorisotop. Noch mehr bevorzugt ist das antithrombogene Polymer ^{32}P -markiert. Das Phosphorisotop kann statistisch über das Polyphosphazenenrückgrat verteilt sein. In einer anderen Ausführungsform ist jeder Phosphor im Polyphosphazenenrückgrat, d.h. in der Polymerkette des antithrombogenen Polymers,

15

20

ein radioaktives Phosphorisotop. In einer weiteren Ausführungsform kann der Phosphor in dem antithrombogenen Polymer teilweise durch ein radioaktives As-Isotop, bevorzugt ^{76}As , oder ein radioaktives Sb-Isotop, bevorzugt ^{122}Sb , ersetzt sein, wobei die Isotope statistisch über die Polymerkette des antithrombogenen Polymers verteilt sein können.

25

^{32}P ist ein β -Strahler mit einer maximalen Energie von 1,7 MeV, einer maximalen spezifischen Aktivität von 9000 Ci/mmol und einer Halbwertszeit von 14,29 Tagen. Die maximale Reichweite der von ^{32}P emittierten β -Strahlung beträgt in Luft etwa 8 m. Das im Gewebe zu 80-90 % vorliegende Wasser reicht jedoch als

30

als Abschirmung aus, um die emittierte Strahlung derart abzuschwächen, daß im Körpergewebe nur eine Eindringtiefe von maximal einigen Millimetern erreicht wird. Die vom Phosphorisotop emittierte β -Strahlung verringert unkontrolliertes Zellwachstum, welches beispielsweise nach einer Stentimplantation zu Resteno-

sen führt. Dieser Effekt kann aber auch durch die Anwendung von γ -Strahlung, wie sie beispielsweise von ^{76}As oder ^{122}Sb emittiert wird, erreicht werden.

5 Wie zuvor angeführt kann der Polymerisationsgrad des erfindungsgemäßen Polymers 2 bis ∞ betragen. Bevorzugt ist jedoch ein Bereich für den Polymerisationsgrad von 20 bis 150000, mehr bevorzugt von 40 bis 70000.

10 Vorzugsweise ist mindestens einer der Reste R^1 bis R^6 im antithrombogenen Polymer ein Alkoxyrest, der mit mindestens einem Fluoratom substituiert ist.

Die Alkylreste in den Alkoxy-, Alkylsulfonyl- und Dialkylaminoresten sind beispielsweise gerad- oder verzweigt-kettige Alkylreste mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkylreste beispielsweise mit mindestens einem Halogenatom, wie ein Fluoratom, substituiert sein können.

15 Beispiele für Alkoxyreste sind Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy- und Butoxygruppen, die vorzugsweise mit mindestens einem Fluoratom substituiert sein können. Besonders bevorzugt ist die 2,2,2-Trifluoroethoxygruppe. Beispiele für Alkylsulfonylreste sind Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylsulfonylgruppen. Beispiele für
20 Dialkylaminoreste sind Dimethyl-, Diethyl-, Dipropyl- und Dibutylaminogruppen.

Der Arylrest im Aryloxyrest ist beispielsweise eine Verbindung mit einem oder mehreren aromatischen Ringsystemen, wobei der Arylrest beispielsweise mit mindestens einem, vorstehend definierten Alkylrest substituiert sein kann.
25 Beispiele für Aryloxyreste sind Phenoxy- und Naphthoxygruppen und Derivate davon.

Der Heterocycloalkylrest ist beispielsweise ein 3- bis 7- Atome enthaltendes Ringsystem, wobei mindestens ein Ringatom ein Stickstoffatom ist. Der Heterocycloalkylrest kann beispielsweise mit mindestens einem, vorstehend definierten Alkylrest substituiert sein. Beispiele für Heterocycloalkylreste sind Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl- und Morpholinylgruppen und Derivate davon. Der Heteroarylrest ist beispielsweise eine Verbindung mit einem oder mehreren

aromatischen Ringsystemen, wobei mindestens ein Ringatom ein Stickstoffatom ist. Der Heteroarylrest kann beispielsweise mit mindestens einem, vorstehend definierten Alkylrest substituiert sein. Beispiele für Heteroarylreste sind Pyrrolyl-, Pyridinyl-, Pyridinoly-, Isochinoliny- und Chinolinygruppen, und Derivate davon.

5

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das antithrombogene Polymer ein mit ^{32}P - oder As- oder Sb - Isotopen markiertes Poly[bis(trifluoroethoxy)phosphazen].

10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung des erfindungsgemäßen antithrombogenen Polymers mit der allgemeinen Formel (I) als Bestandteil therapeutischer Vorrichtungen zur Verhinderung von übermäßiger Zellproliferation oder Narbenbildung oder zur Tumorbehandlung. Insbesondere kann das erfindungsgemäße antithrombogene Polymer mit der allgemeinen
15 Formel (I) als Bestandteil therapeutischer Vorrichtungen, wie künstliche Implantate, Pflaster, Herzklappen, künstlichen Blutgefäße, Stents, Katheter, Urether oder sonstigen Implantate ohne direkten Blutkontakt, verwendet werden.

Das erfindungsgemäße antithrombogene Polymers kann jedoch nicht nur als
20 Beschichtung, sondern in besonderen Anwendungsfällen, beispielsweise in der Anwendung für endovaskuläre Prothesen o.ä., auch als Vollmaterial verwendet werden. Weiterhin kann dieses Material nicht nur zur Anwendung in arteriellen Gefäßen, sondern auch in der Anwendung in venösen Gefäßen sowie ganz allgemein für die Beschichtung von Implantaten jedweden Typs verwendet
25 werden.

Ferner wird gemäß der vorliegenden Erfindung eine therapeutische Vorrichtung bereitgestellt, welches das erfindungsgemäße antithrombogene Polymer umfasst. Beispielsweise sind solche therapeutische Vorrichtungen ein Pflaster bzw.
30 Pflasterzusatz, welches bzw. welcher insbesondere zur Therapie verstärkter Zellproliferation während der Wundheilung (sogenannte Keloide) oder zur Behandlung von verschiedenen Formen von Hautkrebs therapeutische Anwendung finden kann, oder ein künstliches Implantat.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird ein künstliches Implantatmaterial bereitgestellt, das ein Implantatmaterial als Substrat und einen mindestens teilweise auf die Oberfläche des Substrats aufgetragenen, biokompatiblen Überzug umfaßt, der das radioaktiv markierte, antithrombogene Polymer mit der vorgenannten allgemeinen Formel (I) enthält.

Der biokompatible Überzug des erfindungsgemäßen künstlichen Implantats weist beispielsweise eine Dicke von etwa 1 nm bis etwa 100 μm , vorzugsweise bis etwa 10 μm und besonders bevorzugt bis etwa 1 μm auf.

Das als Substrat erfindungsgemäß verwendete Implantatmaterial weist keine besondere Beschränkung auf und kann jedes Implantatmaterial, wie Kunststoffe, Metalle, Metallegierungen und Keramiken, sein. Beispielsweise kann das Implantatmaterial eine künstliche Herzklappe aus pyrolysiertem Kohlenstoff oder ein metallisches Stentmaterial sein.

In einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen künstlichen Implantats ist zwischen der Oberfläche des Substrats und dem das radioaktiv markierte Polyphosphazenderivat enthaltenden, biokompatiblen Überzug eine Schicht angeordnet, die einen Adhäsionspromotor enthält.

Der Adhäsionspromotor bzw. Spacer ist beispielsweise eine Silicium-organische Verbindung, vorzugsweise ein aminoterminiertes Silan bzw. basierend auf Aminosilan, oder eine Alkylphosphonsäure. Besonders bevorzugt ist Amino-propyltrimethoxysilan.

Der Adhäsionspromotor verbessert insbesondere die Haftung des Überzugs auf der Oberfläche des Vorrichtung- bzw. Implantatmaterials durch Kopplung des Adhäsionspromotors an die Oberfläche des Implantatmaterials, beispielsweise über ionische und/oder kovalente Bindungen und durch weitere Kopplung des Adhäsionspromotors an reaktive Bestandteile, insbesondere an das radioaktiv markierte, antithrombogene Polymer des Überzugs, beispielsweise über ionische und/oder kovalente Bindungen.

Zur Herstellung des erfindungsgemäßen künstlichen Implantats wird radioaktiv markiertes Polydichlorphosphazen auf die Oberfläche des Substrats aufgebracht wird und mit mindestens einer reaktiven Verbindung, ausgewählt aus aliphatischen oder aromatischen Alkoholen oder deren Salze, Alkylsulfonen, Dialkylaminen und aliphatischen oder aromatischen Heterocyclen mit Stickstoff als Heteroatom, umgesetzt.

Die aliphatischen Alkohole sind beispielsweise gerad- oder verzweigt-kettige, ein- oder mehrwertige Alkohole mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkohole beispielsweise mit mindestens einem Halogenatom, wie ein Fluoratom, substituiert sein können. Als deren Salze können beispielsweise Alkoholate mit Alkalimetallen als Kation verwendet werden. Vorzugsweise wird das aufgebrachte radioaktiv markierte Polydichlorphosphazen mit 2,2,2-Natriumtrifluorethanolat als reaktive Verbindung verestert.

Die Alkylreste der Alkylsulfone und Dialkylamine sind beispielsweise gerad- oder verzweigt-kettige Alkylreste mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkylreste beispielsweise mit mindestens einem Halogenatom, wie ein Fluoratom, substituiert sein können.

Beispiele für Alkylsulfone sind Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylsulfone. Beispiele für Dialkylamine sind Dimethyl-, Diethyl-, Dipropyl- und Dibutylamine. Die aromatischen Alkohole sind beispielsweise Verbindungen mit einem oder mehreren aromatischen Ringsystemen, wobei die aromatischen Alkohole beispielsweise mit mindestens einem, vorstehend definierten Alkylrest substituiert sein können. Beispiele für aromatische Alkohole bzw. deren Salze sind Phenol oder Phenolate und Naphthole oder Naphtholate.

Die aliphatischen Heterocyclen sind beispielsweise 3- bis 7-Atome enthaltende Ringsysteme, wobei mindestens ein Ringatom ein Stickstoffatom ist. Die aliphatischen Heterocyclen können beispielsweise mit mindestens einem, vorstehend definierten Alkylrest substituiert sein. Beispiele für aliphatische Heterocyclen sind Piperidin, Piperazin, Pyrrolidin und Morpholin, und Derivate davon.

Die aromatischen Heterocyclen sind beispielsweise Verbindungen mit einem oder mehreren aromatischen Ringsystemen, wobei mindestens ein Ringatom ein Stickstoffatom ist. Die aromatischen Heterocyclen können beispielsweise mit mindestens einem, vorstehend definierten Alkylrest substituiert sein. Beispiele für
5 aromatische Heterocyclen sind Pyrrol, Pyridin, Pyridinol, Isochinolin und Chinolin, und Derivate davon.

Die Herstellung von Poly[bis(trifluoroethoxy)phosphazen], ausgehend von Hexachlorcyclotriphosphazen, ist im Stand der Technik bekannt. Die Polymerisation
10 von Hexachlorcyclotriphosphazen wird ausführlich in Korsak, Vinogradova, Tur, Kasarova, Komarova und Gilman, "Über den Einfluß von Wasser auf die Polymerisation von Hexachlorcyclotriphosphazen", Acta Polymerica 30, Heft 5, Seite 245-248, 1979, beschrieben. Die Veresterung des durch die Polymerisation hergestellten Polydichlorphosphazen wird in Fear, Thower, Veitch in Journal of
15 Chemical Society, Seite 1324, 1958, beschrieben.

Die erfindungsgemäß verwendeten, radioaktiv markierten Polyphosphazenderivate lassen sich durch Kondensation von ^{32}P -markiertem Phosphorpentachlorid, entweder als Reinsubstanz oder im Gemisch mit nicht-markiertem Phosphorpentachlorid, mit Ammoniumchlorid aufbauen. Weiterhin können in diesem Schritt
20 Radioisotope des Arsenpentachlorids oder Antimonpentachlorids eingebracht werden. Die Menge an Radioisotop, einige μg dieser Isotope, richtet sich nach der gewünschten Aktivität und beeinflusst die mechanischen, chemischen und antithrombotischen Eigenschaften des Polyphosphazenderivats nicht.

Im nächsten Schritt schließt sich daran die Polymerisation des im vorstehenden Schritt erhaltenen, radioaktiv markierten Hexachlorcyclotriphosphazens gemäß den im vorgenannten Stand der Technik beschriebenen Methoden an. Die Veresterung des durch die Polymerisation hergestellten, radioaktiv markierten
30 Polydichlorphosphazens erfolgt anschließend analog den im vorgenannten Stand der Technik beschriebenen Methoden.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen künstlichen Implantate wird ein vor-

stehend definierter Adhäsionspromotor auf die Oberfläche des Substrats aufgebracht und beispielsweise über ionische und/oder kovalente Bindungen an die Oberfläche gekoppelt. Danach wird das radioaktiv markierte Polydichlorphosphazenen auf die mit dem Adhäsionspromotor beschichtete Oberfläche des Substrats aufgebracht und beispielsweise über ionische und/oder kovalente Bindungen an das radioaktiv markierte Polydichlorphosphazenen gekoppelt. Anschließend wird das radioaktiv markierte Polydichlorphosphazenen mit mindestens einer vorstehend definierten reaktiven Verbindung umgesetzt.

Vorzugsweise wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen künstlichen Implantate radioaktiv markiertes Polydichlorphosphazenen unter Inertgasatmosphäre auf die Oberfläche des Substrats aufgebracht, gegebenenfalls an den Adhäsionspromotor gekoppelt und mit der reaktiven Verbindung umgesetzt. Ferner kann das radioaktiv markierte Polydichlorphosphazenen unter verringertem Druck oder unter Luftatmosphäre aufgebracht und gegebenenfalls an den Adhäsionspromotor gekoppelt werden.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen künstlichen Implantate kann das radioaktiv markierte Polydichlorphosphazenen naßchemisch bzw. in Lösung oder aus der Schmelze oder durch Sublimation oder durch Aufsprühen aufgebracht und gegebenenfalls an den Adhäsionspromotor gekoppelt werden.

Der Adhäsionspromotor kann naßchemisch bzw. in Lösung oder aus der Schmelze oder durch Sublimation oder durch Aufsprühen auf das Substrat aufgebracht werden. Die naßchemische Ankopplung eines Adhäsionspromotors, vorzugsweise basierend auf Aminosilanen an hydroxylierte Oberflächen, ist in Marco Mantar, Diplomarbeit, S. 23, Universität Heidelberg 1991, beschrieben. Es können aber auch andere aus dem Stand der Technik bekannte Adhäsionspromotoren, wie auch als Spacer verwendete Reagenzien, verwendet werden.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen künstlichen Implantate kann das radioaktiv markierte, antithrombogene Polymer aber auch direkt auf die Oberfläche des Substrats aufgebracht werden.

Ferner kann bei Verwendung eines Adhäsionspromotors zuerst der Adhäsionspromotor auf die Oberfläche des Substrats, wie vorstehend ausgeführt, aufgebracht und gegebenenfalls daran gekoppelt werden, und danach wird das radioaktiv markierte, antithrombogene Polymer auf die mit dem Adhäsionspromotor beschichtete Oberfläche des Substrats aufgebracht und gegebenenfalls an den Adhäsionspromotor gekoppelt.

Vorzugsweise wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen künstlichen Implantate das antithrombogene Polymer naßchemisch bzw. in Lösung oder aus der Schmelze aufgebracht und gegebenenfalls an den Adhäsionspromotor gekoppelt.

Vor dem Aufbringen des radioaktiv markierten Polydichlorphosphazens, des Adhäsionspromotors oder des radioaktiv markierten, antithrombogenen Polymers kann die Oberfläche des Substrats oxidativ gereinigt werden. Die oxidative Reinigung von Oberflächen mit gleichzeitiger Hydroxylierung, wie sie beispielsweise für Implantate aus Kunststoffen, Metallen oder Keramik eingesetzt werden kann, ist in Ulman Abraham, Analysis of Surface Properties, "An Introduction to Ultrathin Organic Films", 108, 1991, beschrieben.

Zusammengefaßt kann festgestellt werden, daß die erfindungsgemäßen, radioaktiv markierten Implantate, insbesondere Stents, Herzklappen, künstliche Blutgefäße oder sonstige Implantate ohne direkten Blutkontakt, mittels des zuvor beschriebenen Verfahrens vorteilhafterweise einfach herzustellen sind, da keine technisch aufwendige Ionenimplantation von radioaktivem Material, beispielsweise ^{32}P , in das Implantatmaterial nötig ist, sondern das beispielsweise β -Strahlung emittierende Material als Polymerüberzug aufgebracht wird. Dieses Aufbringen kann auch durch die Anwendung der im Bereich der Beschichtung aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren, wie z. B. Spin-Coating, Aufrauken etc. geschehen und betrifft nicht nur das ^{32}P -Polyphosphazen, sondern auch die Aufbringung des Adhäsionspromotors.

Die erfindungsgemäßen Implantate behalten überraschenderweise die ausgezeichneten mechanischen Eigenschaften des Vorrichtungs- bzw. Implantatmateri-

als als Substrat bei. Durch den das erfindungsgemäße antithrombogene Polymer enthaltenden Überzug, beispielsweise aufgebracht durch direkte Abscheidung aus der Lösung, weisen die erfindungsgemäßen Implantate nicht nur antithrombogene Eigenschaften auf, was die Biokompatibilität derartiger künstlicher Implantate drastisch verbessert, sondern wird auch unkontrolliertes Zellwachstum, welches beispielsweise nach einer Stentimplantation zu Restenosen führt, infolge der emittierten radioaktiven Strahlung verringert.

Ebenso hat sich gezeigt, daß sich beispielsweise radioaktiv markiertes Poly[bis(trifluoroethoxy)phosphazen] mit und ohne Adhäsionspromotoren naßchemisch oder durch Aufschmelzen direkt immobilisieren läßt. Der Erfolg dieses Präparationsschrittes läßt sich anhand von XPS-Spektroskopie nachweisen.

Sowohl die direkte Beschichtung oder Aufschmelzung mit beispielsweise radioaktiv markiertem Poly[bis(trifluoroethoxy)phosphazen], als auch die Abscheidung von radioaktiv markiertem Polydichlorphosphazen und Veresterung mit beispielsweise 2,2,2-Natriumfluorethanolat kann

- mit oder ohne Trockenschritte im Vakuum, unter Luft oder Schutzgas im Temperaturintervall von beispielsweise etwa -20°C bis etwa 300°C, bevorzugt 0°C bis 200°C und besonders bevorzugt von 20°C bis 100°C, durchgeführt werden, und
- über einen weiten Konzentrationbereich der Ausgangsstoffe und mit unterschiedlichen Zeitintervallen, z.B. aus der Schmelze oder an Lösungen in entsprechenden Lösungsmitteln für Poly[bis(trifluorethoxy)phosphazen], Polydichlorphosphazen und 2,2,2-Natriumtrifluorethanol durchgeführt werden, bevorzugt aus Schmelzen der reinen Stoffe und aus beispielsweise 0,01 molaren Lösungen über einen Zeitraum von 10 Sekunden bis 100 Stunden.

Die vorliegende Erfindung wird nachstehend durch Beispiele näher erläutert.

Zur oxidativen Reinigung und gleichzeitigen Hydroxylierung der künstlichen Implantatoberflächen wird das Substrat in eine Mischung aus 30%iger H₂O₂ und

konzentrierter Schwefelsäure (Carosche Säure) im Verhältnis 1:3 für 2 Stunden bei einer Reaktionstemperatur von 80 °C gelegt. Nach dieser Behandlung wird das Substrat mit 0,5 L entmineralisiertem Wasser von 18 MOhmcm und etwa pH 5 gewaschen und anschließend im Stickstoffstrom getrocknet. Dieser
5 Reinigungs- und Oxidationsschritt wird in den nachfolgenden erfindungsgemäßen Beispielen, soweit nicht anders erwähnt, als erster Schritt durchgeführt.

Die für das Arbeiten mit radioaktiven Materialien sind aus den Lehrbüchern über radiochemische Arbeitsweisen zu ersehen. Weitere Informationen über notwendige und gesetzlich vorgeschriebene Verhaltensweisen, Schutzmaßnahmen sowie
10 Entsorgungsvorschriften sind der deutschen Verordnung über Strahlenschutz zu entnehmen. Diese Maßnahmen gelten ab dem Moment, ab welchem mit radioaktiven Isotopen gearbeitet wird.

15 Das dem radioaktiv markierten Poly[bis(trifluoroethoxy)phosphazen] zugrundeliegende ^{32}P -markierte Polydichlorphosphazen läßt sich gemäß den im Stand der Technik beschriebenen Methoden, ausgehend von der Kondensation von $^{32}\text{PCl}_5$, entweder als Reinsubstanz oder mit herkömmlichem, d.h. nicht radioaktiv markiertem, PCl_5 gemischt, mit NH_4Cl , herstellen. Die anschließende Polymerisation
20 des radioaktiv markierten Hexachlorcyclotriphosphazens wird in einer Ampulle mit einem Durchmesser von 5,0 mm bei $250^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ sowie einem in der Ampulle herrschenden Druck von 10-2 mm Hg durchgeführt.

Beispiel 1

25 Eine 0,1 M Lösung von ^{32}P -markiertem Polydichlorphosphazen wird unter Inertgasatmosphäre hergestellt (0,174 g auf 5 ml Lösungsmittel). Als Lösungsmittel wird absolutes Toluol verwendet. In diese Lösung wird dann das oxidativ gereinigte künstliche Implantat unter Inertgasatmosphäre bei Raumtemperatur für
30 24 Stunden eingebracht. Danach wird das so auf dem künstlichen Implantat immobilisierte radioaktiv markierte Polydichlorphosphazen mit 2,2,2-Natriumtrifluoroethanolat in absolutem Tetrahydrofuran als Lösungsmittel (8 ml absolutes Tetrahydrofuran, 0,23 g Natrium, 1,46 ml 2,2,2-Trifluorethanol) verestert. Das

Reaktionsgemisch wird während der ganzen Reaktionszeit unter Rückfluß gekocht. Die Veresterung wird unter Inertgasatmosphäre bei 80 °C und einer Reaktionszeit von 3 Stunden durchgeführt. Danach wird das so mit dem Überzug beschichtete Substrat mit 4-5 ml absolutem Tetrahydrofuran gewaschen und im Stickstoffstrom getrocknet.

Nach diesen Behandlungen wurde die Oberfläche mit Hilfe der Röntgenphotoelektronenspektroskopie auf die elementare Zusammensetzung, Stöchiometrie und Überzugsdicke untersucht. Die Ergebnisse zeigen, daß alle Reaktionsschritte erfolgt sind und Überzugsdicken von größer als 3,4 nm erreicht wurden.

Beispiel 2

Das mit Caroscher Säure oxidativ gereinigte künstliche Implantat wird 30 Minuten in eine 2%-ige Aminopropyltrimethoxysilanlösung in absolutem Ethanol eingetaucht. Daraufhin wird das Substrat mit 4-5 ml absolutem Ethanol gewaschen und 1 Stunde im Trockenschrank bei 105 °C belassen.

Nach der Ankopplung des Aminopropyltrimethoxysilans an die oxidativ gereinigte Oberfläche des Substrats wird das so behandelte Substrat für 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Inertgasatmosphäre in eine 0,1 M Lösung von radioaktiv markiertem Polydichlorphosphazen in absolutem Toluol eingebracht. Anschließend wird das so behandelte künstliche Implantat unter Inertgasatmosphäre mit 4-5 ml absolutem Toluol gewaschen, danach in eine frisch hergestellte 2,2,2-Natriumtrifluorethanolatlösung (8 ml absolutes Tetrahydrofuran, 0,23 g Natrium, 1,46 ml 2,2,2-Trifluorethanol) eingebracht und 3 Stunden bei 80 °C unter Rückfluß und Inertgasatmosphäre gekocht. Zuletzt wird das so hergestellte künstliche Implantat mit 4-5 ml absolutem Tetrahydrofuran gewaschen und im Stickstoffstrom getrocknet.

Die Oberfläche wurde nach dieser Behandlung mit Hilfe der Photoelektronenspektroskopie auf die elementare Zusammensetzung, Stöchiometrie und Überzugsdicke untersucht. Die Ergebnisse zeigen, daß die jeweiligen Ankopplungen

erfolgten und Überzugsdicken von größer als 5,5 nm erreicht wurden.

Beispiel 3

5 Das mit Caroscher Säure oxidativ gereinigte künstliche Implantat wird in eine 2%-ige Aminopropyltrimethoxysilanlösung in absolutem Ethanol für 30 Minuten bei Raumtemperatur eingetaucht. Daraufhin wird das Substrat mit 4-5 ml absolutem Ethanol gewaschen und eine Stunde bei 105 °C im Trockenschrank belassen. Nach der Ankopplung des Aminopropyltrimethoxysilans an die Oberfläche
10 des Substrats wird das so behandelte künstliche Implantat 24 Stunden bei Raumtemperatur in eine 0,1 M Lösung von radioaktiv markiertem Poly[bis(trifluoroethoxy)phosphazenen] in Ethylacetat (0,121 g auf 5 ml Ethylacetat) eingebracht. Anschließend wird das so hergestellte künstliche Implantat mit 4-5 ml Ethylacetat gewaschen und im Stickstoffstrom getrocknet.

15 Nach dieser Behandlung wurde die Oberfläche mittels der Photoelektronen-spektroskopie auf die elementare Zusammensetzung, Stöchiometrie und Überzugsdicke untersucht. Die Ergebnisse zeigen, daß die Immobilisierung des radioaktiv markierten Poly[bis(trifluoroethoxy)phosphazens] über das Aminopropyltrimethoxysilan als Adhäsionspromotor erfolgt ist und Überzugsdicken von über 2,4
20 nm erreicht wurden.

Beispiel 4

25 Das mit Caroscher Säure oxidativ gereinigte künstliche Implantat wird bei 70 °C in eine 0,1 M Lösung von radioaktiv markierten Poly[bis(trifluoroethoxy)-phosphazenen] in Ethylacetat (0,121 g auf 5 ml Ethylacetat) für 24 Stunden gelegt. Anschließend wird das so behandelte künstliche Implantat mit 4-5 ml Ethylacetat gewaschen und im Stickstoffstrom getrocknet.

30 Das so hergestellte künstliche Implantat wurde mit Hilfe der Photoelektronen-spektroskopie auf die elementare Zusammensetzung, Stöchiometrie und Überzugsdicke untersucht. Die Ergebnisse zeigen, daß die Ankopplung des radioaktiv

markierten Poly[bis(trifluoroethoxy)phosphazens] auf der Implantatoberfläche erfolgt ist und Schichtdicken von über 2,1 nm erreicht wurden.

Beispiel 5

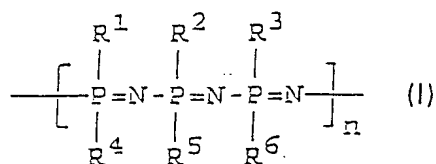
5

Das mit Caroscher Säure oxidativ gereinigte künstliche Implantat wird bei 70 °C in die Schmelze des radioaktiv markierten Poly[bis(trifluoroethoxy)phosphazens] gelegt und dort für etwa 10 Sekunden bis etwa 10 Stunden belassen. Anschließend wird das so behandelte Implantat mit 4-5 ml Ethylacetat gewaschen und
10 im Stickstoffstrom getrocknet.

Das so hergestellte künstliche Implantat wurde mit Hilfe der Photoelektronenspektroskopie auf die elementare Zusammensetzung, Stöchiometrie und Überzugsdicke untersucht. Die Ergebnisse zeigen, daß die Ankopplung des radioaktiv
15 markierten Poly[bis(trifluoroethoxy)phosphazens] auf der Implantatoberfläche erfolgt ist und beliebige Schichtdicken bis zu einigen Millimetern erreicht wurden.

Ansprüche

1. Antithrombogenes Polymer mit der folgenden allgemeinen Formel (I),



wobei n für 2 bis ∞ steht, R^1 bis R^6 gleich oder unterschiedlich sind und einen Alkoxy-, Alkylsulfonyl-, Dialkylamino- oder Aryloxyrest oder einen Heterocycloalkyl- oder Heteroarylrest mit Stickstoff als Heteroatom bedeuten und wobei mindestens ein Teil der Polymerkette des antithrombogenen Polymers einen radioaktiv markierten Bestandteil enthält.

2. Antithrombogenes Polymer nach Anspruch 1, wobei der radioaktiv markierte Bestandteil beim radioaktiven Zerfall β -Strahlung oder γ -Strahlung emittiert.

3. Antithrombogenes Polymer nach Anspruch 1 oder 2, welches ein radioaktives Isotop der V. Hauptgruppe enthält.

4. Antithrombogenes Polymer nach Anspruch 3, welches ein radioaktives Phosphorisotop enthält.

5. Antithrombogenes Polymer nach Anspruch 4, wobei das Phosphorisotop ^{32}P ist.

6. Antithrombogenes Polymer nach Anspruch 5, wobei das ^{32}P -Phosphorisotop in der Polymerkette des antithrombogenen Polymers statistisch

verteilt ist.

- 5
7. Antithrombogenes Polymer nach Anspruch 5, wobei jedes Phosphoratom in der Polymerkette des antithrombogenen Polymers ein ^{32}P -Isotop ist.
8. Antithrombogenes Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei mindestens einer der Reste R^1 bis R^6 ein Alkoxyrest ist, der mit mindestens einem Fluoratom substituiert ist.
- 10 9. Antithrombogenes Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 8, welches ^{32}P -markiertes Poly[bis(trifluoroethoxy)phosphazen] ist.
- 15 10. Verwendung des antithrombogenen Polymers nach einem der Ansprüche 1 bis 9 als Bestandteil therapeutischer Vorrichtungen zur Verhinderung von übermäßiger Zellproliferation oder Narbenbildung oder zur Tumorbehandlung.
- 20 11. Verwendung nach Anspruch 10, wobei die Vorrichtung aus künstlichen Implantanten, Pflastern, Herzklappen, künstlichen Blutgefäßen, Stents, Kathetern, Urethern oder sonstigen Implantaten ohne direkten Blutkontakt ausgewählt ist.
- 25 12. Therapeutische Vorrichtung, umfassend ein antithrombogenes Polymer nach einem der Ansprüche 1 bis 9.
13. Vorrichtung nach Anspruch 12, welche ein Pflaster ist.
14. Vorrichtung nach Anspruch 12, welche ein künstliches Implantat ist.
- 30 15. Vorrichtung nach Anspruch 14, wobei das künstliche Implantat ein Implantatmaterial als Substrat und einen mindestens teilweise auf die Oberfläche des Substrats aufgetragenen, biokompatiblen Überzug, der das vorgenannt definierte antithrombogenes Polymer enthält, umfaßt.

16. Vorrichtung nach Anspruch 15, wobei zwischen der Oberfläche des Substrats und dem biokompatiblen Überzug eine Schicht angeordnet ist, die einen Adhäsionspromotor enthält.

5 17. Vorrichtung nach Anspruch 16, wobei der Adhäsionspromotor eine Silizium-organische Verbindung ist.

18. Vorrichtung nach Anspruch 17, wobei die Silizium-organische Verbindung Aminopropyltrimethoxysilan ist.

10

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61L 33/00	A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/16477 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. April 1999 (08.04.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/06167 (22) Internationales Anmeldedatum: 29. September 1998 (29.09.98) (30) Prioritätsdaten: 197 43 373.1 30. September 1997 (30.09.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): UNIVERSITÄT HEIDELBERG [DE/DE]; Grabengasse 1, D-69117 Heidelberg (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GRUNZE, Michael [DE/DE]; Hauptstrasse 17, D-69151 Neckargemünd (DE). WELLE, Alexander [DE/DE]; Fr.-Ebert-Strasse 12, D-68525 Ladenburg (DE). (74) Anwalt: PERREY, Ralf; Müller-Boré & Partner, Grafinger Strasse 2, D-81671 München (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 17. Juni 1999 (17.06.99)	
(54) Title: ³² P-POLYPHOSPHAZENE (54) Bezeichnung: ³² P – POLYPHOSPHAZEN (57) Abstract The invention relates to a radioactively marked antithrombogenic polymer and the use thereof as a component of therapeutic devices for preventing excessive cell proliferation or scarring. The invention also relates to devices which contain said radioactively marked antithrombogenic polymer such as emplastrum or artificial implants having a biocompatible covering. (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft ein radioaktiv markiertes, antithrombogenes Polymer und dessen Verwendung als Bestandteil therapeutischer Vorrichtungen zur Verhinderung von übermäßiger Zellproliferation oder Narbenbildung sowie Vorrichtungen, welche das radioaktiv markierte, antithrombogene Polymer umfassen, wie beispielsweise Pflaster oder künstliche Implantate mit einem biokompatiblen Überzug.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/06167

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61L33/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 196 13 048 A (GRUNZE MICHAEL PROF DR) 2 October 1996 cited in the application see the whole document ---	1,8, 10-12, 14,15
A	WO 96 04015 A (WEITSCHIES WERNER ; SCHERING AG (DE); BUNTE THOMAS (DE); HELDMANN D) 15 February 1996 see claims 1,3,4,24-27 ---	1,10,12
A	WO 96 29059 A (UNIV TEMPLE ; SPEAKER TULLY J (US); SULTZBAUGH KENNETH J (US)) 26 September 1996 see page 18, line 31 - page 19, line 14 see page 23, line 24 - page 24, line 1 see claims 1,6,7 --- -/--	1,10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 April 1999

Date of mailing of the international search report

26/04/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Thornton, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/06167

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>US 4 880 622 A (ALLCOCK HARRY R ET AL) 14 November 1989 see column 2, line 46 - column 3, line 25 see column 4, line 44 see column 4, line 47 see claim 1</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1
A	<p>WO 95 28966 A (COCKBAIN JULIAN ;NYCOMED IMAGING AS (NO); CAMPION BRIAN (US); GARR) 2 November 1995 see page 1 - page 2, line 5 see page 7, line 7 - line 17 see page 41, line 8 - line 30 see claims 1,4,21,16,22</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/06167

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19613048 A	02-10-1996	NONE	
WO 9604015 A	15-02-1996	DE 4428056 A AU 3163895 A ZA 9506330 A	08-02-1996 04-03-1996 04-06-1996
WO 9629059 A	26-09-1996	US 5686113 A AU 5314896 A CA 2212744 A EP 0817617 A JP 11502817 T	11-11-1997 08-10-1996 26-09-1996 14-01-1998 09-03-1999
US 4880622 A	14-11-1989	NONE	
WO 9528966 A	02-11-1995	AU 2263195 A AU 2263295 A CA 2187921 A CA 2188292 A CN 1150391 A CN 1148813 A EP 0756496 A EP 0755269 A WO 9528967 A JP 9512264 T JP 9512265 T US 5834020 A	16-11-1995 16-11-1995 02-11-1995 02-11-1995 21-05-1997 30-04-1997 05-02-1997 29-01-1997 02-11-1995 09-12-1997 09-12-1997 10-11-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/06167

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61L33/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 196 13 048 A (GRUNZE MICHAEL PROF DR) 2. Oktober 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1,8, 10-12, 14,15
A	WO 96 04015 A (WEITSCHIES WERNER ; SCHERING AG (DE); BUNTE THOMAS (DE); HELDMANN D) 15. Februar 1996 siehe Ansprüche 1,3,4,24-27 ---	1,10,12
A	WO 96 29059 A (UNIV TEMPLE ; SPEAKER TULLY J (US); SULTZBAUGH KENNETH J (US)) 26. September 1996 siehe Seite 18, Zeile 31 - Seite 19, Zeile 14 siehe Seite 23, Zeile 24 - Seite 24, Zeile 1 siehe Ansprüche 1,6,7 ---	1,10
-/-		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. April 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/04/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Thornton, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 4 880 622 A (ALLCOCK HARRY R ET AL) 14. November 1989 siehe Spalte 2, Zeile 46 - Spalte 3, Zeile 25 siehe Spalte 4, Zeile 44 siehe Spalte 4, Zeile 47 siehe Anspruch 1 -----	1
A	WO 95 28966 A (COCKBAIN JULIAN ;NYCOMED IMAGING AS (NO); CAMPION BRIAN (US); GARR) 2. November 1995 siehe Seite 1 - Seite 2, Zeile 5 siehe Seite 7, Zeile 7 - Zeile 17 siehe Seite 41, Zeile 8 - Zeile 30 siehe Ansprüche 1,4,21,16,22 -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/06167

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19613048 A	02-10-1996	KEINE	
WO 9604015 A	15-02-1996	DE 4428056 A AU 3163895 A ZA 9506330 A	08-02-1996 04-03-1996 04-06-1996
WO 9629059 A	26-09-1996	US 5686113 A AU 5314896 A CA 2212744 A EP 0817617 A JP 11502817 T	11-11-1997 08-10-1996 26-09-1996 14-01-1998 09-03-1999
US 4880622 A	14-11-1989	KEINE	
WO 9528966 A	02-11-1995	AU 2263195 A AU 2263295 A CA 2187921 A CA 2188292 A CN 1150391 A CN 1148813 A EP 0756496 A EP 0755269 A WO 9528967 A JP 9512264 T JP 9512265 T US 5834020 A	16-11-1995 16-11-1995 02-11-1995 02-11-1995 21-05-1997 30-04-1997 05-02-1997 29-01-1997 02-11-1995 09-12-1997 09-12-1997 10-11-1998